

**ELISA BALDASSAR BARBOSA**

**REPOSIÇÃO DE MAGNÉSIO ENDOVENOSO EM PACIENTES  
COM HIPOMAGNESEMIA ASSINTOMÁTICA NÃO SEVERA  
PARA PREVENÇÃO DE LESÃO RENAL AGUDA**

Dissertação apresentada ao programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade do Extremo Sul Catarinense  
como requisito parcial para a obtenção do  
título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Cristiane Ritter  
Coorientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

**CRICIÚMA  
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B238r Barbosa, Elisa Baldassar.

Reposição de magnésio endovenoso em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa para prevenção de lesão renal aguda / Elisa Baldassar Barbosa ; orientadora : Cristiane Ritter ; coorientador : Felipe Dal Pizzol. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2015.

64 p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2015.

1. Hipomagnesemia. 2. Insuficiência renal aguda - Prevenção. 3. Magnésio – Efeitos fisiológicos. 4. Magnésio no organismo. I. Título.

CDD 22. ed. 616.614



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)

Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

## PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Dissertação de MESTRADO apresentada pela candidata **Elisa Baldassar Barbosa** sob o título **"Reposição de magnésio endovenoso em pacientes com hipomagnesemia não severa para a prevenção de lesão renal aguda"** para obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido a candidata, os membros são de parecer pela **"APROVAÇÃO"** da Dissertação, com conceito 4.

Criciúma, SC, 28 de novembro de 2014

*Patricia Fernanda Schuck*  
Profa. Dra. Patricia Fernanda Schuck

Membro Relator

*Alexandra Ioppi Zugno*  
Profa. Dra. Alexandra Ioppi Zugno

Membro Interno

*Silvio Avila Jr.*  
Prof. Dr. Silvio Avila Jr.  
Membro Externo

Profa. Dra. Cristiane Ritter  
Orientadora

*Cláudio Teodoro de Souza*  
Prof. Dr. Cláudio Teodoro de Souza  
Coordenador do PPGCS



## **FOLHA INFORMATIVA**

A dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São José, Criciúma, Santa Catarina.



*Dedicado aos meus pais.*





## RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum potencialmente grave dos pacientes hospitalizados. Evidências clínicas e experimentais sugerem que o magnésio está associado a prevenção e melhora da função renal. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da reposição de magnésio endovenoso para a prevenção de LRA em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa. Foram randomizados 80 pacientes, 40 para o grupo magnésio e 40 para o grupo placebo, com características clínicas e demográficas semelhantes. Entre os pacientes do grupo que recebeu magnésio, 46% não apresentaram critérios da escala de definição de LRA de RIFLE (R – risco de LRA, I – dano renal, F – falência renal, L – lesão renal e E – lesão renal em estágio final), 29% apresentaram risco, 14% insuficiência e 7% falência renal. No grupo placebo, 33% não apresentaram critérios da escala de RIFLE, 18% apresentaram risco, 26% insuficiência e 26% falência. A mortalidade na UTI foi de 10% no grupo magnésio e de 28% no grupo placebo e a mortalidade hospitalar foi de 20% no grupo que recebeu magnésio e 49% no grupo placebo. Análise multivariada identificou que a reposição de magnésio foi fator independente para a prevenção de LRA e diminuição da mortalidade. Conclui-se que a reposição de magnésio nestes pacientes mostrou ser fator independente para a prevenção de LRA e diminuição da mortalidade.

**Palavras-chave:** Hipomagnesemia; Lesão renal aguda; Magnésio.



## ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a common potentially serious complication of hospitalized patients. Clinical and experimental evidence suggests that magnesium is associated with the prevention and improvement of renal function. This study aimed to evaluate the effect of replacement of intravenous magnesium for preventing AKI in patients with non-severe asymptomatic hypomagnesemia. Eighty patients were randomized, being 40 to the magnesium group and 40 to the placebo group, with similar demographic and clinical characteristics. Among patients in the group receiving magnesium, 46% had no criteria defining the scale of AKI RIFLE (R - risk of AKI, I - kidney injury, F - kidney failure, L - loss and E - end-stage renal disease), 29% were at risk of AKI, 14% kidney injury and 7% kidney failure. In the placebo group, 33% did not have the scale of RIFLE criteria, 18% were at risk of AKI, 26% kidney injury and 26% kidney failure. The ICU mortality was 10% in the magnesium group and 28% in the placebo group and the hospital mortality was 20% in the magnesium group and 49% in the placebo group. Multivariate regression analysis revealed that replacement of magnesium was an independent factor for the prevention of AKI and mortality reduction. It is concluded that the replacement of magnesium in these patients, proved to be an independent factor for the prevention of AKI and mortality reduction.

**Keywords:** Acute kidney injury; Hypomagnesemia; Magnesium.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes.....	42
Tabela 2 – Desfechos primário e secundários.....	44
Tabela 3 – Regressão logística multivariada dos fatores associados com o desfecho primário.....	45
Tabela 4 – Regressão logística multivariada dos fatores associados com mortalidade hospitalar.....	45



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)  
APACHE II – Avaliação da fisiologia aguda e da saúde crônica II (do inglês, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)  
ATP – Trifosfato de Adenosina (do inglês, *Adenosine Triphosphate*)  
DNA – Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*)  
ENOS – Óxido Nítrico Sintase Endotelial (do inglês, *Endothelial Nitric Oxide Synthase*)  
EROs – Espécies Reativas do Oxigênio  
FE – Fração de excreção  
HIF – Fator induzido pela hipóxia (do inglês, *Hypoxia-Inducible Factor*)  
IRA – Insuficiência Renal Aguda  
iNOS – Óxido Nítrico Sintase Induzida (do inglês, *Inducible Nitric Oxide Synthase*)  
LRA – Lesão Renal Aguda  
NGAL – Gelatinase de neutrófilos associada à lipocalina (do inglês, *Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin*)  
NMDA – N-metil-D-aspartato (do inglês, *N-Methyl-D-Aspartate*)  
NO – Óxido nítrico (do inglês, *Nitric Oxide*)  
PARPP – Poli-ADP-ribose-polimerase (do inglês, *Poly(ADP-ribose) Polymerase*)  
PCLN-1 – Paracelina 1 (do inglês, *Paracelin 1*)  
PTH – Hormônio Paratireoideo (do inglês, *Parathyroid Hormone*)  
RIFLE – (Risco, Lesão, Falência, Perda e Estágio final de doença renal (do inglês, *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Renal Disease*)  
RNA – Ácido Ribonucleico (do inglês, *Ribonucleic Acid*)  
mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro (do inglês, *Messenger Ribonucleic Acid*)  
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida  
SOFA – Avaliação Sequencial de Falência Orgânica (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*)  
SPSS – Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (do inglês, *Statistical Package for the Social Sciences*)  
SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
STAT-3 – Transdutor de sinal e ativador da transcrição-3 (do inglês, *Signal Transducer and Activator of Transcription*)  
TFG – Taxa de Filtração Glomerular  
TLR – Receptores do Tipo Toll (do inglês, *Toll-Like Receptors*)





TNF – Fator de Necrose Tumoral (do inglês, *Tumor Necrosis Factor*)  
UTI – Unidade de Terapia Intensiva



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
1.1 LESÃO RENAL AGUDA NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE .....	20
1.1.1 Definição e Classificação da LRA .....	20
1.1.2 Novos Biomarcadores para o diagnóstico de LRA.....	21
1.1.3 Patogênese .....	22
1.1.4 Principais causas de LRA .....	23
1.1.4.1 Sepses.....	23
1.1.4.2 Síndrome Cardiorrenal .....	24
1.1.4.3 Síndrome Hepatorrenal.....	25
1.1.4.4 Rabdomiólise.....	25
1.1.4.5 Lesão Renal Aguda Perioperatória.....	26
1.1.5 Prevenção da LRA.....	26
1.2 DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO.....	27
1.2.1 Hipermagnesemia.....	29
1.2.2 Hipomagnesemia .....	30
1.3 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	33
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	35
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	35
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	36
3.2 LOCAL DE ESTUDO.....	36
3.3 PARTICIPANTES .....	36
3.3.1 Critérios de Inclusão .....	36
3.3.2 Critérios de Exclusão .....	36
3.4 INTERVENÇÃO.....	36
3.5 MÉTODO ESTATÍSTICO.....	38
3.5.1 Cálculo do Tamanho da Amostra .....	38
3.5.2 Análise Estatística.....	38
3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>58</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum e potencialmente grave dos pacientes hospitalizados, ocorrendo em 2% dos pacientes internados em hospitais terciários e em mais de 25% dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Komisarof et al., 2007).

A LRA é uma diminuição na habilidade renal em excretar restos de solutos nitrogenados juntamente com um dano na homeostase hidroeletrólítica (Abosaif et al., 2005). A mortalidade por lesão renal aguda ainda é alta, atingindo taxas de até 83% (Komisarof et al., 2007). Neste contexto, a lesão renal por isquemia-reperfusão é a principal causa de LRA (Araújo et al., 2005).

### **1.1 LESÃO RENAL AGUDA NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE**

Vários estudos demonstram que pequenas mudanças na função renal têm grande importância no prognóstico final dos pacientes. Formas leves de LRA também são associadas com alta mortalidade. (Hoste e Schurges, 2008). Além disso, mais de 35% dos pacientes internados em UTI com LRA requerem terapia de substituição renal (TSR) e a mortalidade é acima de 90% quando, além do rim, existe falência de três ou mais órgãos (Abosaif et al., 2005).

O avanço da TRS diminuiu a mortalidade diretamente relacionada à insuficiência renal aguda. Porém, a morbidade e a mortalidade dos pacientes que desenvolvem LRA têm aumentado (Komisarof et al., 2007).

Além da morbimortalidade, a LRA é responsável por um aumento nos custos do tratamento sendo uma doença onerosa para o sistema público de saúde (Komisarof et al., 2007).

#### **1.1.1 Definição e Classificação da LRA**

Historicamente, um vasto espectro de definições de LRA tem sido usado na literatura. Essas definições empregam diferentes convenções de função renal, como níveis séricos de ureia e creatinina, débito urinário ou uma combinação destes fatores. Estas variações de definição levam a problemas significativos para comparação epidemiológica e pesquisa clínica, como um atraso no progresso científico no estudo de LRA (Mehta et al., 2007).

Com a finalidade de amenizar a dificuldade de uma padronização da definição, do diagnóstico e da classificação da LRA, em maio de 2002, a *Acute Dialysis Initiative* propôs um sistema de chamada classificação de RIFLE. (Bellomo et al., 2004). Os critérios de RIFLE, que classificam a IRA em R (risco), I (injúria), F (falência) e duas classes de desfechos que são: L (perda renal) e E (doença renal em estágio terminal). Os 3 graus de gravidade R, I e F são definidos em mudanças na creatinina sérica ou no volume urinário, e os dois critérios de desfechos L e E são definidos pela duração da perda de função renal (ANEXO I) (Kellum, 2008).

Os critérios de RIFLE são uma classificação simples e útil na prática clínica para detectar e estratificar a gravidade da LRA e, possivelmente prever seu desfecho (Park et al., 2009).

### **1.1.2 Novos Biomarcadores para o diagnóstico de LRA**

O diagnóstico de LRA depende da detecção da redução da função renal por marcadores convencionais, como creatinina sérica e débito urinário, que apresentam inacurácias e limitações. Diversos novos biomarcadores de lesão renal estão sendo validados. (Bagshaw et al., 2010).

Dois biomarcadores, gelatinase de neutrófilos associada à lipocalina (NGAL) e interleucina-18, são estudados pela sua habilidade de detectar precocemente a lesão renal e de discriminar a probabilidade do paciente desenvolver LRA (Mishra et al., 2005; Peres et al., 2013). Em um estudo de referência na validação do NGAL, crianças submetidas à cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar, apresentarem NGAL urinário elevado, duas horas após a cirurgia, o que foi correlacionado com um maior desenvolvimento de LRA nos dois dias seguintes (Mishra et al., 2005).

Interleucina-18 é uma citocina pró-inflamatória que é expressa nas células intercaladas do túbulo contorcido distal e do túbulo coletor no rim saudável (Peres et al., 2013). Em um estudo, os níveis urinários de interleucina-18 foram significativamente maiores em pacientes com necrose tubular aguda e este aumento significativo ocorreu antes do aumento da creatinina sérica em pacientes com insuficiência respiratória aguda que desenvolveram IRA, prevenindo mortalidade no período de ventilação mecânica (Peres et al., 2013).

NGAL sérico e cistatina C têm sido estudados como biomarcadores promissores para a detecção precoce da LRA (Haase- Fielitz et al., 2009). Em cirurgia cardíaca, um aumento pós-operatório de NGAL

urinário tem mostrado correlação com pior prognóstico clínico, incluindo a duração da LRA, necessidade de terapia de substituição renal e mortalidade (Bennett et al., 2008).

Diversos pequenos estudos encontraram uma gama de biomarcadores específicos de lesão renal, incluindo cistatina C urinária, alfa-1-microglobulina, N-acetil-beta-(D)-glucosaminidase, podem ser correlacionadas com LRA severa, necessitando de terapia de substituição renal em pacientes hospitalizados (Herget-Rosenthal et al., 2004; Parikh et al., 2006; Liangos et al., 2007).

### **1.1.3 Patogênese**

A patogênese da LRA envolve complexas interações entre fatores vasculares, tubulares e inflamatórios. O rim é um órgão altamente suscetível à lesão por isquemia e toxinas, resultando em vasoconstrição, lesão endotelial e ativação de resposta inflamatória e imune inata e adquirida (Bagshaw et al., 2010). Essa suscetibilidade deriva, em parte, da associação entre o suprimento vascular para a medula renal, local onde as células tubulares são vulneráveis à isquemia/hipóxia, e a resposta natural do néfron em filtrar, concentrar e potencializar a reabsorção de diversas substâncias do lúmen tubular, que pode predispor à toxicidade celular epitelial, tais como contrastes e aminoglicosídeos (Bagshaw et al., 2010).

A tradicional sequência de eventos para a rápida perda da função renal corresponde ao rompimento da integridade citoesquelética das células do túbulo renal, com perda da polaridade celular, perda da borda em escova do túbulo proximal e translocação de proteínas e moléculas de adesão pela membrana, todos culminando em apoptose ou necrose celular (Bonventre, 2010).

Interações celulares normais são rompidas e as células epiteliais lesionadas são vertidas para o lúmen, predispondo obstrução tubular por tampões de debris e proteínas tubulares. A lesão às células tubulares recruta mediadores inflamatórios e vasoativos que podem causar vasoconstrição e inflamação. As membranas remanescentes descamadas representam uma barreira inefetiva entre o interstício e o filtrado glomerular, resultando em vazamento do filtrado e edema intersticial (Bagshaw et al., 2010).

O rim é considerado um órgão com alta capacidade de reparação e recuperação após um insulto isquêmico ou tóxico. Entretanto essa reparação pode ser incompleta, principalmente em paciente com insuficiência renal crônica (IRC), em que uma reparação anormal pode

contribuir para uma rápida progressão para uma doença renal em estágio final (Bonventre, 2010). Em um rim normal, as células tubulares epiteliais se dividem em uma baixa taxa basal. Após a lesão aguda, a reparação ocorre em uma sequência de eventos pelos quais as células epiteliais viáveis podem se propagar, proliferar, migrar pela membrana desnuda e subsequentemente se diferenciar para restabelecer a integridade e polaridade celular. Esse processo pode resultar no retorno à função basal sem dano residual ou o processo pode ser incompleto, resultando em inflamação túbulo-intersticial persistente e proliferação local de fibroblastos. Essa transição do estado de inflamação crônica e depósito de fibroblastos pode ser o principal determinante para a progressão para a doença renal em estágio final (Bonventre, 2010).

#### **1.1.4 Principais causas de LRA**

##### **1.1.4.1 Sepses**

Sepses é uma das mais antigas síndromes conhecidas pela medicina, descrita desde a época de Hipócrates. Em 1992, um consenso internacional definiu a sepses como uma resposta inflamatória sistêmica causada por uma infecção. Este consenso também definiu os termos sepses severa, para definir a circunstância em que a sepses é complicada com disfunção orgânica, e choque séptico, quando a sepses é complicada com hipotensão refratária a reposição de fluidos ou por hiperlactatemia. Em 2003, um segundo consenso aprovou a maioria desses conceitos, com a ressalva que os sinais de uma resposta inflamatória sistêmica, como taquicardia e aumento da contagem de células brancas, ocorrem em muitas condições infecciosas e não infecciosas e, portanto, não são úteis para a distinção da sepses de outras condições (Angus e Van Der Poll, 2013).

A sepses é um fator contribuinte chave por mais de 50% dos casos de desenvolvimento de LRA em pacientes criticamente doentes. Porém os mecanismos de patogênese da LRA causada pela sepses ainda não são completamente entendidos (Oppert et al., 2008).

A sepses é caracterizada por uma vasodilatação generalizada em associação com uma diminuição na resistência vascular sistêmica. A diminuição do fluxo arterial que ocorre em diversas circunstâncias, incluindo sepses, é associada com a ativação do eixo neuro-humoral e aumento do débito cardíaco secundário à diminuição da pós-carga (Schrier e Wang, 2004). A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a liberação não osmótica da vasopressina e o aumento do

débito cardíaco são essenciais para manter a integridade da circulação arterial em pacientes com sepse grave e choque séptico (Schrier e Wang, 2004).

Um paradigma de longa data é que a LRA na sepse é devida primariamente a redução do fluxo sanguíneo renal, vasoconstrição renal em resposta à diminuição da perfusão, hipóxia da célula tubular e morte celular (necrose tubular aguda). A LRA pela sepse pode não seguir esta regra, porque a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui rapidamente mesmo com débito cardíaco preservado ou aumentado e com uma circulação hiperdinâmica (Bellomo et al., 2008). Dados experimentais suportam a ideia de que lesão mediada pelo sistema imune inato e adquirido e apoptose estão envolvidos na patogênese da LRA causada pela sepse de um modo independente da diminuição da perfusão renal (Bellomo et al., 2008).

A descoberta de receptores de padrões moleculares associados a patógenos, conhecidos como receptores semelhantes ao Toll (TLRs), estão aumentando o entendimento da patogênese da sepse. Essas são proteínas transmembranas e mediadores primários da interação entre patógenos e células do sistema imune inato. Em adição a produtos bacterianos, TRLs podem ser ativados por ligantes endógenos. Estes incluem debris de células apoptóticas e necróticas, HSP70, oligossacarídeos e possivelmente fragmentos de ácido nucleico (El-Achkar, 2006). Entre os TRLs conhecidos, TLR4 e TLR2 são relacionados com mediação de resposta com bactérias gram-negativas e gram-positivas respectivamente. Estudos suportam o papel dos TLR4 na modulação da resposta renal na sepse (El-Achkar, 2006; Samuelsson et al., 2004; Tsuboi et al., 2002).

Recentemente, TLR4 e outras moléculas co-fetoras foram identificadas nos túbulos renais e células vasculares. (El-Achkar, 2008). Além disso, foi demonstrado que endotoxinas sistêmicas têm acesso direto aos locais do rim onde esses receptores foram expressos. Portanto, é estudado um novo caminho de injúria renal pela sepse, pelo qual endotoxinas sistêmicas causam lesão direta através da interação com TLR4 endoteliais e epiteliais (El-Achkar, 2008).

#### 1.1.4.2 Síndrome Cardiorrenal

Doenças cardíacas e renais são comuns, aumentado a prevalência e frequentemente coexistem. Há diversas evidências que demonstram que doença cardíaca aguda/crônica piora a função renal e vice-versa.



Recentemente, um consenso definiu a síndrome cardiorrenal em específicos subtipos: Síndrome cardiorrenal Tipo I, é caracterizada por uma desordem cardíaca aguda levando à LRA; Síndrome Renocardiorrenal aguda Tipo III, é caracterizada por uma piora abrupta e primária da função do rim que precipita uma disfunção cardíaca aguda; Síndrome cardiorrenal Secundária Tipo V, é caracterizada pela presença de disfunção cardíaca e renal devido a um distúrbio sistêmico. E por fim, as síndromes cardiorrenais crônicas Tipo II e IV, que são caracterizadas por anormalidades crônicas na função cardíaca, causando IRC progressiva (Ronco et al., 2010).

#### 1.1.4.3 Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorrenal geralmente refere-se ao desenvolvimento de LRA em pacientes com cirrose em estágio avançado. Tradicionalmente, esta síndrome tem sido classificada em dois tipos: Tipo I é definida pela duplicação da creatinina sérica para um nível superior a 2,5 mg/dL ou pelo menos 50% de redução na depuração de creatinina em um período menor de 2 semanas. A tipo II tem um início mais insidioso, em que função renal vai piorando por um período de semanas a meses e frequentemente está relacionada com ascite refratária (Gines et al., 2003).

A fisiopatologia da síndrome hepatorrenal é complexa e ainda não completamente entendida. Dados sugerem a interação de diversos fatores. Primeiramente há uma vasodilatação esplâncnica e sistêmica em resposta à liberação de vasodilatadores endógenos e/ou redução no clearance hepático desses vasodilatadores. Segundo, com a progressão da cirrose, há uma redução no desempenho cardíaco, resultado da ativação neuro-hormonal (sistema renina-angiotensina, sistema nervoso simpático, liberação não osmótica de arginina vasopressina), caracterizada por vasoconstrição renal progressiva (Arroyo et al., 2007).

#### 1.1.4.4 Rabdomiólise

Rabdomiólise é uma síndrome caracterizada pela desintegração do músculo estriado que resulta na liberação de mioglobina e outros componentes musculares para o fluido extracelular e circulação (Malinoski et al., 2004). Os mecanismos que levam a LRA na rabdomiólise são depleção de volume intravascular devido ao sequestro de fluidos no músculo lesado, hipoperfusão renal e isquemia, formação de plugs pigmento heme intratubular, cristalização de ácido úrico e

obstrução, circulação de mediadores inflamatórios e ativação do sistema imune inato (Malinoski et al., 2004).

#### 1.1.4.5 Lesão Renal Aguda Perioperatória

O desenvolvimento de LRA perioperatória é relacionado com pior prognóstico para o paciente. Estratégias para a prevenção de LRA perioperatória incluem identificação do paciente com risco de desenvolver LRA, baseado nas características clínicas do paciente, fisiologia e parâmetros laboratoriais, associado com os riscos específicos do procedimento cirúrgico (Bagshaw et al., 2010).

Há diversos fatores relacionados ao paciente que variam o risco de LRA perioperatória. Diversos fatores não são modificáveis, tais como predisposição genética e comorbidades pré-existentes (IRC, diabetes melitus, doença cardiovascular, vírus da imunodeficiência humana adquirida e doença hepática crônica). Outros fatores podem ser modificados ou evitados, como exposição ao contraste e fármacos nefrotóxicos. Pacientes com redução absoluta ou relativa do volume circulante efetivo, como os pacientes sépticos, com trauma maior, queimadura e falência hepática aguda apresentam maior risco de desenvolver LRA no período perioperatório (Bagshaw et al., 2010). Estratégias perioperatórias para esses pacientes são similares aos pacientes com menor risco de LRA, entretanto, deve-se manter o foco em limitar insultos secundários que podem exacerbar o dano ao rim ou reduzir a função renal (Bagshaw et al., 2010).

Diversos procedimentos cirúrgicos também aumentam o risco de LRA, como cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e cirurgia vascular maior. Esses procedimentos aumentam o risco de lesão hipóxica/isquêmica e arterioembolização (Bagshaw et al., 2010).

Existem outras variáveis intra-operatórias que podem impactar a função renal, incluindo instabilidade hemodinâmica, desempenho cardíaco prejudicado, perda sanguínea cirúrgica e anemia, lesão tecidual e ativação neuro-hormonal em resposta ao estresse cirúrgico (Bagshaw et al., 2010).

### 1.1.5 Prevenção da LRA

Considerando a substância heterogeneidade no risco, estado clínico, procedimentos submetidos, estratégias de prevenção da LRA devem ser individualizadas. Entretanto, para todos os pacientes suscetíveis a LRA, devem ser incorporadas as seguintes ideias: 1) Uso de monitoramento

hemodinâmico invasivo/funcional, com objetivo de manter adequado volume intravascular, pressão arterial média, débito cardíaco e capacidade de carregamento de hemoglobina; 2) Manter a homeostase de fluidos e eletrólitos; 3) Evitar fármacos nefrotóxicos não essenciais (Bagshaw et al., 2010).

## 1.2 DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO

O magnésio ( $Mg^{2+}$ ) é o 4º cátion mais abundante do corpo humano e o 2º mais abundante cátion intracelular, atrás apenas do potássio. As funções do magnésio no organismo são de grande importância, ele serve como cofator em mais de 300 reações enzimáticas, principalmente envolvendo a transferência do grupamento fosfato (Limaye et al., 2011). Também está envolvido na manutenção do equilíbrio iônico celular e na modulação de canais iônicos (Araújo et al., 2005). Participa das funções de contração e relaxamento muscular, neurotransmissão e condução do potencial de ação e influencia na função de proteínas e mitocôndrias, auxilia na estrutura do ribossomo e na ligação do RNA mensageiro ao ribossomo (Riella, 2010).

Um adulto possui cerca de 24 g de  $Mg^{2+}$  corporal total, distribuídos da seguinte maneira: 60% nos ossos, 39% no espaço intracelular e 1% no espaço extracelular. No plasma, 60% estão na sua fração iônica (livres), 35% estão ligados às proteínas e 5% formam complexos com bicarbonato, citrato e fosfato. (Riella, 2010) Magnésio intra e extracelular existe em três estados funcionais: livre ou ionizado (60%), ligado à proteína (33%) e formando sais ao se ligarem com ânions (7%) (Kolte, 2014).

O rim é o maior regulador da homeostase do magnésio, sendo que aproximadamente 95% do magnésio filtrado é reabsorvido pelos néfrons (Kelepouris e Angus, 1998).

O magnésio exerce um papel crucial na modulação do tônus do músculo liso vascular, função da célula endotelial e excitabilidade miocárdica (Sica e Frishman, 2011). Por esse motivo, hipomagnesemia pode representar um elo comum entre eventos cardiovasculares. Estudos mostraram que hipomagnesemia pode aumentar a morbidade e mortalidade cardiovascular (Song et al., 2006).

Evidências clínicas e experimentais sugerem que o  $Mg^{2+}$  promove vasodilatação, reduz a resistência vascular e aumenta o fluxo sanguíneo sistêmico, coronariano, cerebral e renal (Kolte, 2014).  $Mg^{2+}$  livre extracelular e intracelular pode modular o tônus vascular da musculatura lisa. O  $Mg^{2+}$  extracelular é considerado um antagonista do cálcio pois

reduz a excitabilidade das células ao cálcio por diversos mecanismos (Kolte, 2014). O  $Mg^{2+}$  intracelular modula o tônus vascular da musculatura lisa por efeitos em canais iônicos, especialmente aqueles que envolvem cálcio (Kolte, 2014). Além dos efeitos diretos do  $Mg^{2+}$  sobre a musculatura vascular lisa, o  $Mg^{2+}$  também pode modular a função endotelial, contribuindo para efeitos vasodilatadores (Kolte, 2014). Endotélio normal tem um papel fundamental na regulação do tônus vasomotor pela síntese de prostaciclina vasodilatadora e óxido nítrico (Kolte, 2014). Neste sentido, o  $Mg^{2+}$  aumentou a liberação de prostaciclina, em cultura de células humanas de voluntários saudáveis (Nadler et al., 1987).

O cálcio extracelular é essencial para o relaxamento da musculatura vascular lisa dependente de endotélio, porque níveis elevados de cálcio estimulam a síntese e liberação de óxido nítrico via óxido nítrico sintase endotelial em resposta a diversos estímulos. Os efeitos dos níveis elevados de  $Mg^{2+}$  extracelular na entrada do cálcio endotelial e na síntese de óxido nítrico ainda não são bem esclarecidos (Kolte et al., 2014).

Yang et al. (2008) mostraram que o  $Mg^{2+}$  estimula a liberação de óxido nítrico em anéis aórticos intactos de ratos de forma dependente de concentração e que a liberação de óxido nítrico requer cálcio e a formação de monofosfato guanosina cíclico. Person, et al (1998) demonstraram que hipomagnesemia prejudica a liberação de óxido nítrico em endotélio de artéria coronária de cães, sugerindo que a suplementação de  $Mg^{2+}$  pode promover vasodilatação.

Como as células endoteliais são estrategicamente localizadas nas paredes dos vasos sanguíneos, elas têm papel importante não apenas no controle do tônus do músculo liso vascular, mas também regulando a permeabilidade vascular, mantendo um ambiente não trombogênico e influenciando nas reações imunes e inflamatórias (Kolte et al., 2014). Além da modulação da entrada do cálcio e produção de óxido nítrico e prostaglandinas, o  $Mg^{2+}$  influencia diversos outros aspectos da fisiopatologia endotelial. Níveis baixos de magnésio inibem a proliferação endotelial e migração e suprarregulação de interleucinas 1 e 6, moléculas de adesão de células vasculares e inibidor-1 da ativação do plasminogênio, assim produzindo um ambiente pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-aterogênico (Kolte et al., 2014).

Os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) são canais iônicos ativados por glutamato que contêm subunidades NR1, NR2, NR3A e NR3B. As subunidades NR3 dividem características estruturais com a subunidade NR1, incluindo os domínios de ligação agonista S1 e S2 e

algumas sequências similares de domínios transmembrana (Smothers e Woodward, 2007). Coexpressão das subunidades NR3A ou NR3B com NR1 e NR2 diminui a corrente do receptor NMDA e reduz a permeabilidade do cálcio (Smothers e Woodward, 2007). Em ratos deficientes de NR3A, a corrente do receptor NMDA está significativamente aumentada, sugerindo que essas subunidades podem ser importantes moduladores da função deste receptor. Receptores NMDA NR1/NR2 são bloqueadas pelo magnésio (Smothers e Woodward, 2007).

Os receptores NMDA contribuem para a maioria das transmissões sinápticas excitatórias no cérebro e são moléculas chave envolvidas na plasticidade sináptica, aprendizagem e memória. A ativação dos canais NMDA é ligada ao potencial de membrana pelo bloqueio pelo Mg voltagem dependente. Recentemente foi demonstrado que concentrações elevadas de magnésio no cérebro melhora a função cerebral, sugerindo que o bloqueio pelo Mg dos receptores NMDA estão envolvidos com memória. Além disso, *Drosophila melanogaster* expressa um receptor NMDA defeituoso para o bloqueio pelo Mg e tem defeitos na memória de longo prazo (Hayashi et al., 2014). Um estudo recente mostrou que a LRA é associada com ativação de receptores NMDA, como também com estresse oxidativo. O antagonismo de receptores NMDA proporciona benefício contra a LRA induzida por isquemia-reperfusão (Pundir et al., 2013).

Alterações metabólicas e déficit energético são os principais contribuintes para as múltiplas disfunções orgânicas induzidas pela sepse. Em estudo de Ahmed (2012), altas doses de magnésio forneceram significativa proteção cardíaca contra mudanças da estrutura mitocondrial em ratos, com cardiotoxicidade induzida por lipopolissacarídeos.

### 1.2.1 Hipermagnesemia

Hipermagnesemia é definida como níveis séricos de magnésio sérico acima de 2,1 mEq/L (1 mmol/L ou 2,6 mg/dL) (Riella, 2010). É um distúrbio incomum devido a rápida resposta renal ao aumento do magnésio sérico (Moe, 2008). As principais causas de hipermagnesemia são insuficiência renal, aumento na ingestão de magnésio, insuficiência suprarrenal, hiperparatireoidismo, hipocalcemia, feocromocitoma, lise tumoral e estados hipercatabólicos (Riella, 2010). A gravidade e a presença dos sintomas variam com a intensidade do distúrbio, sendo que

a forma leve (menor do que 3 mEq/L, 3,6 mg/dL ou 5 mmol/L) causa poucos sintomas (Riella, 2010).

O aumento do magnésio sérico diminui o impulso nervoso através da junção neuromuscular, causando um efeito curarizante. Pode haver diminuição dos reflexos profundos, quadriplegia e paralisia respiratória nos casos graves. No coração tem efeito inotrópico negativo e arritmogênico, com consequente hipotensão arterial, bradicardia e até bloqueio atrioventricular total. Pode haver inibição na secreção de hormônio paratireóideo (PTH) e hiperpotassemia (Riella, 2010). Os principais sintomas clínicos incluem, letargia e confusão mental, arritmias e fraqueza muscular (Moe, 2008). Em gestantes tratadas com infusão de  $Mg^{2+}$  para prevenir eclampsia, níveis séricos de  $Mg^{2+}$  de 4-6 mg/dL não são usualmente associados com sintomas clínicos significantes, sugerindo que a toxicidade clínica ocorra com mudanças agudas severas ou toxicidade crônica (Moe, 2008).

Pode-se evitar a maioria dos casos de hipemagnesemia não utilizando medicamentos que contenham magnésio em pacientes com insuficiência renal crônica. Nos pacientes com função renal normal, a suspensão de magnésio determina a resolução do distúrbio. Quando há risco de morte, deve-se administrar gluconato de cálcio, 100 a 200 mg, que age como um antagonista do magnésio, imediatamente. A administração de glicose associada com insulina aumenta a entrada de magnésio para dentro das células. Em pacientes dialíticos, deve-se proceder a diálise com dialisato livre de magnésio (Riella, 2010).

### **1.2.2 Hipomagnesemia**

Hipomagnesemia é um distúrbio comum, ocorrendo em aproximadamente 12% dos pacientes hospitalizados, com incidência de 60-65% dos pacientes internados em UTI (Angus, 1999). Está relacionada com alta mortalidade e piora do prognóstico clínico nos pacientes internados em UTI. Em um estudo, pacientes que desenvolveram hipomagnesemia tiveram mortalidade 2 a 3 vezes maior e maior tempo de hospitalização comparado com aqueles que não apresentaram deficiência de magnésio (Tong e Rude, 2005).

Diversos fatores contribuem para deficiência de magnésio em pacientes criticamente enfermos, como o prejuízo na absorção pelo trato gastrointestinal, drenagem de conteúdo gástrico por sonda nasogástrica, baixo conteúdo de magnésio nas formulações de alimentação enteral ou parenteral, uso de medicamentos, como diuréticos, aminoglicosídeos ou anfotericina-B, que causam perda renal de magnésio (Limaye et al.,

2011). Na presença de depleção de magnésio, o rim diminui sua excreção para níveis muito baixos, assim a maior parte dos pacientes com hipomagnesemia é assintomática, não manifestando sintomas até chegar a hipomagnesemia severa, com concentração sérica abaixo de 1,2 mg/dL (0,49 mmol/L) (Assadi, 2010).

A média diária da ingesta de magnésio é 360 mg (15 mmol), sendo que um terço deste magnésio é absorvido, principalmente no intestino delgado através de difusão passiva e difusão facilitada (Angus, 1999). A quantidade de magnésio na dieta é importante, pois dietas com baixo teor de magnésio aumentam a capacidade de absorção intestinal em até 90% do total ingerido. A excreção diária de magnésio é em torno de 30 a 40 mg/dia pelas fezes (Riella, 2010). O magnésio difere da absorção de outros ânions pelo fato de o túbulo contornado proximal não ser o responsável principal pela sua reabsorção e, sim, a alça de Henle (Riella, 2010). Do total de 3.400 mg/dia de magnésio filtrado, 15 a 25% são reabsorvidos no túbulo contornado proximal e 5-10% no túbulo distal, e o restante, pela alça de Henle. Os mecanismos pela absorção de magnésio na alça de Henle ainda não são completamente entendidos, porém o transporte paracelular por difusão devido ao gradiente elétrico favorável é a teoria mais aceita. A reabsorção paracelular parece ser facilitada pela proteína paracelin 1 (PCLN-1), localizada na alça de Henle. A perda de magnésio pode estar relacionada à mutações no gene da proteína PCLN-1 (Riella, 2010).

A ação do PTH aumentando a reabsorção local é importante para o transporte do magnésio no ramo ascendente espesso da alça de Henle. O transporte passivo de magnésio se dá por um gradiente eletronegativo no interior da célula, facilitando o transporte do lúmen tubular para o interior da célula. A célula tubular da alça de Henle na membrana basolateral tem um processo ativo de transporte de magnésio para fora da célula, pela bomba ativa ou troca de sódio por magnésio. Os principais fatores que influenciam na excreção de magnésio são hipo- e hipermagnesemia, hipo- e hipercalcemia, PTH, diuréticos e expansão de volume (Riella, 2010).

O quadro clínico da hipomagnesemia depende da velocidade de instalação do distúrbio. O sinal mais proeminente de hipomagnesemia grave é a hipocalcemia com níveis normais ou baixos de PTH. (Riella, 2010). Os sistemas orgânicos mais associados à deficiência de magnésio são os sistemas cardiovascular e neuromuscular (Assadi, 2010). Dentre as manifestações neuromusculares, a tetania é um achado comum, quando associada à hipocalcemia, com sinal de Chevestek mais frequente do que o de Trousseau na hipomagnesemia (Riella, 2010).

As manifestações envolvem hiperexcitabilidade neuromuscular, que pode se apresentar como tremores, fasciculações, tetania, convulsões e distúrbios neuropsiquiátricos, como apatia, delirium e até coma (Pham et al., 2014). Outras complicações que podem ocorrer não somente pela hipomagnesemia, mas pelas hipocalcemia e hipocalemia associadas, incluem arritmias atriais e ventriculares, torsades de pointe, aumento da toxicidade pela digoxina e morte súbita. Outras alterações que podem ocorrer em pacientes com hipomagnesemia crônica, e que não são frequentemente reconhecidas, são alterações na homeostase da glicose, hipertensão, aterosclerose, osteoporose, asma e enxaqueca (Pham et al., 2014).

A fração de excreção de magnésio se calcula pela seguinte fórmula:

$$FE\ Mg = MgU \times CrP / (0,7 \times MgP) \times CrP$$

Onde U e P são as concentrações urinária e plasmática de magnésio e creatinina, respectivamente. A concentração plasmática de magnésio é multiplicada por 0,7 pelo fato de 70% do magnésio se encontrar livre no plasma. Fração de excreção de magnésio maior do que 2% ou magnésio medido nas 24 horas maior do que 10 mg representam perdas pelo uso de fármacos (aminoglicosídeos, cisplatina, diuréticos) (Riella, 2010). Pacientes com hipomagnesemia leve (1,4 a 1,7 mg/dL) não necessitam de tratamento, somente de correção da causa subjacente. Em pacientes com hipomagnesemia assintomática, é recomendado por alguns autores a reposição com tabletes de magnésio, sendo o uso de 2 a 4 tabletes com 5 a 7 mEq por tablete (Riella, 2010).

O uso de terapia com magnésio endovenoso é indicado no tratamento de hipomagnesemia sintomática e pré-eclâmpsia e recomendado para torsades de pointes (Tong e Rude, 2005). Alterações do estado hiperfiltrativo, acidose metabólica crônica e estado de baixas concentrações de ânions orgânicos (hipofosfatemia e hipoproteïnemia/hipoalbuminemia) devem ser corrigidas para minimizar a filtração de grandes quantidades de magnésio. Aumento na suplementação de magnésio deve ser realizado em pacientes mal nutridos. Estados diarreicos também devem ser tratados (Pham et al., 2014).

Em casos de emergência, pacientes com convulsão ou tetania, devem receber 200 mg (8,2 mmol) de sulfato de magnésio a 50% ou 4 mL de  $MgSO_4$  a 50% em 100 mL de salina isotônica, devendo ser administrado em 10 minutos, e os níveis de magnésio novamente medidos em 30 minutos. Pode ser repetida a dose quando necessário. Em casos menos



urgentes, uma infusão constante de 0,5 mmol/kg nas 24 horas ou 2 ml de sulfato de magnésio a 50% (4,1 mmol ou 100 mg) intramuscular a cada 3 ou 4 horas podem ser administrados no primeiro dia, com redução da dose posteriormente. Outra forma de reposição, quando paciente apresenta tetania ou arritmia, é infundir 50 mEq de magnésio endovenoso em 8 a 24 horas, com alvo de manter magnésio sérico acima de 1,0 mg/dL. Em pacientes que estão recebendo nutrição parenteral, a adição de 4,1 mmol (100 mg) de Mg previne o desenvolvimento de hipomagnesemia. Adultos com perda intestinal podem receber 240 a 720 mg/dia por via oral (Riella, 2010).

Apesar de ser comum, a hipomagnesemia é um distúrbio pouco diagnosticado. Existem poucos ensaios clínicos controlados sobre a deficiência de magnésio na UTI e os poucos existentes mostram resultados contraditórios (Campos, Silva e Seguro, 2001). O magnésio é um potente vasodilatador, porém seus efeitos ainda não foram esclarecidos na LRA. Em estudo prévio, foi demonstrado que a hipomagnesemia potencializa a falência renal pós-isquêmica em ratos (Campos, Silva e Seguro, 2001). Em outro estudo, foi demonstrado que a hipomagnesemia induz uma diminuição na taxa de filtração glomerular e no fluxo sanguíneo renal em ratos tratados com zidovudina (Seguro et al., 2003). Yuan, et al (2005) evidenciaram que a suplementação dietética de Mg em ratos melhorou a função renal e praticamente aboliu lesões histológicas induzidas por Ciclosporina, alterando a ativação anormal de óxido nítrico sintase constitutiva. Biagioni, Seguro e Andrade (2010) realizaram um estudo em pacientes hospitalizados com AIDS, o qual mostrou que os riscos para a não recuperação da função renal e para a mortalidade foram 6,94 e 6,92 vezes maiores, respectivamente, para pacientes com hipomagnesemia.

Estudo de Alves, et al (2013) avaliou o papel da hipomagnesemia como um fator de risco para o desenvolvimento de LRA e a não recuperação da função renal em pacientes criticamente doentes. Os autores encontraram que a hipomagnesemia foi um fator de risco independente para a não recuperação da função renal.

### 1.3 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Além da grande morbidade e mortalidade, a LRA é responsável por um aumento nos custos do tratamento, tornando-se uma patologia onerosa para o sistema público de saúde, somando fatores que justificam a importância dos estudos realizados sobre esta patologia. Considerando a possível associação entre LRA e deficiência de magnésio, ratifica-se

a relevância de estudos para esta confirmação, podendo influenciar de forma positiva no manejo destas alterações.

Com base nos estudos prévios mostrando que a hipomagnesemia causa redução da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, além de ter um fator de risco para a não recuperação da função renal em pacientes com LRA, a hipótese deste estudo é de que a reposição de magnésio endovenoso em pacientes com hipomagnesemia previne a LRA em pacientes criticamente doentes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito da reposição de magnésio endovenoso na prevenção de LRA pelos critérios de RIFLE em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar perfil epidemiológico dos pacientes com hipomagnesemia internados em UTI;
- Avaliar o efeito da reposição com magnésio em desfechos secundários (tempo de internação na UTI, o tempo de hospitalização, uso de drogas vasoativas e mortalidade);
- Avaliar a ocorrência de evento adversos relacionados à reposição de magnésio endovenoso.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo clínico, experimental, randomizado, prospectivo e duplo cego.

#### 3.2 LOCAL DE ESTUDO

Este estudo foi realizado nas UTIs do Hospital São José, da cidade de Criciúma, no estado de Santa Catarina.

#### 3.3 PARTICIPANTES

##### 3.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes, clínicos ou cirúrgicos, internados na UTI do Hospital São José, que assinaram o termo de consentimento informado, que apresentaram hipomagnesemia, com magnésio sérico entre 1,2 e 1,8 mg/dL, assintomáticos, no período de agosto de 2012 a junho de 2014. A dosagem sérica de magnésio foi realizada diariamente, através de coleta de sangue da rotina diária da UTI.

##### 3.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, participantes de outros estudos, gestantes, pacientes com creatinina maior ou igual a 3,5 mg/dL ou em diálise, pacientes que fizeram uso de contraste endovenoso em exames radiológicos, pacientes com peso menor que 40 kg, portadores de doença maligna avançada, hipomagnesemia severa (magnésio sérico menor ou igual a 1,1 mg/dL), com diagnóstico de Torsades de Pointes ou hipomagnesemia sintomática antes da randomização.

#### 3.4 INTERVENÇÃO

Os pacientes incluídos no estudo foram randomizados por *software* livremente acessível na internet (<http://www.randomization.com>) em 2 grupos que receberam placebo (solução de cloreto de sódio 0,9%) ou sulfato de magnésio 50%. Os pacientes receberam a administração de 48 mEq de magnésio em uma solução a 50% intravenoso diluído em 250

mL de solução de cloreto de sódio 0,9% por 24 horas, numa taxa de infusão da solução de 10,4 mL/h.

A terapia foi continuada por 3 dias. Nenhuma outra rotina de manejo dos pacientes foi modificada pelo estudo em questão, sendo o tratamento dos pacientes incluídos decidido pelo médico intensivista conforme protocolo institucional.

A terapia foi descontinuada em pacientes que apresentaram hipermagnesemia, definido como níveis séricos de magnésio maior do que 2,6 mg/dL; sinais de intoxicação por magnésio que incluem hipotensão, rubor facial, náusea, letargia e diminuição de reflexos tendinosos profundos, acentuada fraqueza muscular sem outra causa explicável, diminuição da frequência respiratória e parada cardíaca. Em caso de intoxicação por magnésio, seria utilizado o antagonista dos seus efeitos, cálcio endovenoso, na dose de 100 a 200 mg por 10 minutos.

Os níveis séricos de creatinina para avaliação da função renal foram obtidos através das dosagens diárias de rotina da UTI. A creatinina sérica inicial do paciente foi a última creatinina colhida antes da inclusão do paciente no estudo.

A definição de doença renal crônica foi quando o paciente já apresentou concentração de creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL antes da internação e da patologia instalada. Quando os pacientes não apresentaram dosagem de creatinina prévia à internação, foi considerada a primeira creatinina dosada na chegada do paciente ao hospital.

Os dados clínicos foram coletados de forma sistemática e permitiram o cálculo do escore APACHE II e SOFA. A incidência de IRA foi avaliada através dos critérios de RIFLE, diariamente durante a internação na UTI do paciente. Os critérios de RIFLE foram: R – risco, diminuição na taxa de filtração glomerular maior do que 25%, aumento da creatinina sérica maior do que 50% e débito urinário menor do que 0,5 mL/kg/h por 6 horas; I – lesão, diminuição da taxa de filtração glomerular maior do que 50%, aumento da creatinina sérica maior do que 100% e débito urinário menor do que 0,5 mL/kg/h por 12 horas; F – falência, diminuição na taxa de filtração glomerular maior do que 75%, aumento da creatinina sérica maior do que 200% e débito urinário menor do que 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas; L – perda, LRA prolongada por mais de 4 semanas; E – estágio final da doença renal e necessidade de terapia de substituição renal por mais de 3 meses. Eventos adversos, dados laboratoriais, sinais vitais, uso de drogas vasoativas, necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e hospitalar e mortalidade foram avaliados durante todo o estudo.

### 3.5 MÉTODO ESTATÍSTICO

#### 3.5.1 Cálculo do Tamanho da Amostra

Com a inclusão de 40 pacientes em cada grupo, *a posteriori* calculou-se que, com este tamanho de amostra, o estudo tem 80% de poder para detectar uma redução de IRA de 50% no grupo controle com base em estudos prévios, para uma diferença de até 15% nos parâmetros a serem analisados entre os grupos. Com uma variância de no máximo 10% entre as médias, calculou-se um tamanho de amostra de 40 pacientes por grupo, para um erro alfa de 0,05 e um poder de 80%. Serão randomizados 140 pacientes e, com este tamanho de amostra, o estudo terá 80% de poder para detectar uma redução de IRA de 50% no grupo controle para 25% no grupo experimental, com erro tipo I de 5%.

#### 3.5.2 Análise Estatística

O banco de dados foi exportado para o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0, em que foram realizadas as análises estatísticas.

Após digitados os dados, houve um procedimento de checagem em duplicata de uma amostra aleatória de 10% do total de pacientes incluídos. Comparações de variáveis categóricas foram feitas com o teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média  $\pm$  desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil) e comparadas com o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney *Rank-sum*, conforme indicado pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

As variáveis selecionadas nas análises univariadas ( $p < 0,25$ ) e as consideradas clinicamente relevantes foram submetidas a análises multivariadas por regressão logística binária. Os resultados das análises uni e multivariadas das regressões logísticas foram expressos em odds ratio e respectivos intervalos de confiança de 95%.

A avaliação da discriminação dos modelos foi feita através do cálculo da área sobre a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*). A calibração foi avaliada com o teste do *goodness-of-fit* de Hosmer-Lemeshow. Para todas as análises, foi aceito como nível de significância estatística um valor de  $p < 0,05$  bicaudado.

### 3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foi obtido um consentimento informado do próprio paciente ou do responsável direto quando o paciente não apresentou condições clínicas para decidir.

O estudo foi conduzido de acordo com protocolo, boa prática clínica, princípios éticos com origem na Declaração de Helsinki, revisão 2000 e todos os regulamentos locais cabíveis.

O investigador garantiu que o estudo foi conduzido de acordo com as determinações estabelecidas nas orientações de boa prática clínica e com as leis e costumes locais prevalentes.

O investigador ou seu representante explicou a natureza do estudo ao indivíduo e responderam todas as suas perguntas relativas a este estudo.

Antes de serem realizados os procedimentos de triagem relacionados ao estudo no indivíduo, a declaração de consentimento livre e esclarecido foi revista, assinada e datada pelo indivíduo e pela pessoa que aplicou o consentimento.

Uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido foi fornecida ao indivíduo e o original foi guardado no prontuário médico do indivíduo. Também foi feita uma anotação nos documentos fonte datados do indivíduo para confirmar que o consentimento livre e esclarecido foi obtido antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo e que o indivíduo recebeu uma cópia assinada.

Os indivíduos foram retirados do estudo imediatamente quando ocorreu algum dos seguintes fatos:

- O indivíduo ou responsável decidiu retirar seu consentimento;
- O indivíduo apresentou hipermagnesemia ou toxicidades consideradas possível ou provavelmente relacionadas à reposição de magnésio;
- O investigador acreditou que este é o melhor interesse do indivíduo.

O investigador acompanhou rotineiramente cada indivíduo em relação à evidência clínica e laboratorial de eventos adversos durante todo o estudo. O investigador avaliou e registrou todos os eventos adversos em detalhes, incluindo data de início, descrição, intensidade, evolução temporal, duração e evolução, relação entre evento adverso e fármaco em estudo, uma etiologia alternativa para os eventos não considerados “provavelmente relacionados” à droga em estudo, diagnóstico final, se conhecido e todas as condutas adotadas.

Para que eventos adversos fossem considerados esporádicos, os eventos deveriam ser de natureza e intensidade semelhantes. Eventos

adversos, sejam eles resposta à um questionamento, observados pela equipe da instituição ou notificados espontaneamente pelo indivíduo foram relatados.

Um evento adverso é definido como uma ocorrência médica desfavorável em indivíduo ou voluntário de pesquisa clínica que tenha recebido um produto farmacêutico e que não necessariamente apresenta relação causal com este tratamento. Pode, portanto, ser um sinal (incluindo um resultado laboratorial anormal), sintoma ou doença, desfavoráveis ou não pretendidos, associados temporalmente com o uso de um produto medicinal (experimental), considerado ou não relacionado de forma causal ao uso do produto.

Tal evento poderia resultar do uso do fármaco como estipulado no protocolo ou na bula, bem como de superdosagem acidental ou intencional, abuso de drogas ou abstinência de drogas. Qualquer piora de uma condição ou doença preexistente foi considerada um evento adverso. Anormalidades laboratoriais e alterações em sinais vitais foram considerados eventos adversos apenas quando resultaram em afastamento do estudo, necessitaram de intervenção médica terapêutica e/ou se o investigador considerou eventos adversos.



## 4 RESULTADOS

Neste estudo foram randomizados 80 pacientes, 40 para o grupo de reposição de magnésio e 40 para o grupo placebo. As características clínicas e demográficas foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 1).

O principal motivo de internação na UTI foi monitoramento pós-operatório, seguido de patologias neurológicas (26%) e cardiovasculares (26%). Um total de 40% dos pacientes tinham história de hipertensão arterial sistêmica, 24% de diabetes melitus e 21% de DPOC.

Quanto à gravidade dos pacientes, o APACHE II e SOFA não apresentaram diferenças entre os grupos. Entre os pacientes incluídos, 62% necessitaram de ventilação mecânica e 49% fizeram uso de droga vasoativa. O valor médio de magnésio sérico no momento da inclusão era de 1,45 mg/dL e o valor mediano da creatinina, na inclusão, foi de 0,65 mg/dL. Não houve casos de hipermagnesemia ou sinais de intoxicação por magnésio.

Tabela 1 - Características dos pacientes.

	<b>Total (n=80)</b>	<b>Magnésio (n=40)</b>	<b>Placebo (n=40)</b>
Idade (média $\pm$ DP)	61 $\pm$ 14	57 $\pm$ 15	61 $\pm$ 14
Sexo (masculino), n (%)	41 (51)	22 (53)	19 (49)
Origem Internação (médica), n (%)	50 (62)	23 (56)	27 (69)
Motivo da Internação, n (%)			
Monitorização PO			
Sepse	23 (28)	13 (31)	10 (25)
Insuficiência respiratória	7 (9)	3 (7)	4 (10)
Neurológico	6 (8)	2 (5)	4 (10)
Cardiovascular	21 (26)	8 (20)	13 (33)
	18 (22)	12 (29)	6 (15)
Comorbidades, n(%)			
Insuficiência Cardíaca	10 (12)	7 (17)	3 (8)
DPOC	17 (21)	8 (19)	9 (23)
HAS	32 (40)	18 (43)	14 (36)
DM	19 (24)	8 (19)	11 (28)
APACHE II (pontos) (média $\pm$ DP)	13 $\pm$ 6	14 $\pm$ 7	13 $\pm$ 5
SOFA (pontos) (média $\pm$ DP)	5,5 $\pm$ 2,9	5,6 $\pm$ 2,9	6 $\pm$ 3
Magnésio inclusão (mg/dl) (média $\pm$ DP)	1,45 $\pm$ 0,17	1,43 $\pm$ 0,19	1,46 $\pm$ 0,15
VM (sim), n (%)	50 (62)	24 (58)	26 (66)
DVA (sim), n (%)	39 (49)	23 (56)	16 (41)
Creatinina inclusão (mg/dL) (mediana IQ)	0,65 (0,5-0,9)	0,7 (0,5-0,95)	0,6 (0,4-0,9)

Tabela elaborada pelo autor.

Os dados são apresentados em média  $\pm$ DP (desvio padrão) ou em frequência absoluta (n) e relativa (%). PO: pós-operatória; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health II*; SOFA: *Sequential Organ Failure*; VM: ventilação mecânica; DVA: droga vasoativa

Os desfechos primários e secundários são apresentados na Tabela 2. Entre os pacientes do grupo magnésio, 46% não apresentaram critérios da escala de RIFLE, 29% apresentaram risco, 14% insuficiência e 7% falência. No grupo placebo, 33% não apresentaram critérios da escala de RIFLE, 18% apresentaram risco, 26% insuficiência e 26% falência ( $p=0,023$ ).

A mortalidade na UTI foi de 10% no grupo magnésio e de 28% no grupo placebo ( $p=0,003$ ). A mortalidade hospitalar foi de 20% no grupo Mg e 49% no grupo placebo ( $p=0,005$ ). O valor mediano da creatinina na alta hospitalar foi de 0,5 no grupo magnésio e de 0,8 no grupo placebo ( $p=0,001$ ). Não houve diferença estatística entre os grupos no tempo de internação em UTI e hospitalar.

Tabela 2 – Desfechos primário e secundários.

	<b>Magnésio (n=40)</b>	<b>Placebo (n=40)</b>	<b>Valor de p</b>
RIFLE, n (%)			
Sem RIFLE	19 (46)	13 (33)	
Risco	12 (29)	7 (18)	
Insuficiência	6 (14)	10 (26)	0,023
Falência	3 (7)	10 (26)	
Mortalidade UTI (sim), n (%)	4 (10)	11 (28)	0,003
Mortalidade UTI (sim), n (%)	4 (10)	11 (28)	0,003
Mortalidade Hospital (sim), n (%)	8 (20)	19 (49)	0,005
Creatinina alta hospitalar (mg/dl) (mediana [IQ])	0, 5 (0,45-0,65)	0,8 (0,6-0,9)	<0,001
Tempo de internação UTI (dias) (mediana [IQ])	7 (4-17)	8 (4-12)	0.07
Tempo de internação hospital (dias) (mediana [IQ])	20 (10-33)	14 (7-24)	0,29

UTI: Unidade de Terapia Intensiva. Tabela elaborada pelo autor.

Realizou-se uma análise multivariada dos fatores associados com lesão renal aguda, usando reposição de magnésio, APACHE II, diabetes, ventilação mecânica e drogas vasoativas e somente a reposição de magnésio foi associada independentemente com a prevenção de LRA (RC:0,23: 0,078-0,71). (Tabela 3)

Tabela 3 – Regressão logística multivariada dos fatores associados com o desfecho primário.

<b>Variável</b>	<b>Odds ratio (IC)</b>
Reposição com magnésio	0,23 (0,078-0,71)
APACHE II	1,09 (0,99-1,2)
Diabetes	1,4 (0,4-4,5)
Ventilação mecânica	1,4 (0,4-5,1)
<b>Variável</b>	<b>Odds ratio (IC)</b>
Drogas vasoativas	1,5 (0,5-4,3)

Hosmer-Lemeshow Chi-square = 8,3, p=0,4 Tabela elaborada pelo autor.

Do mesmo modo, a análise multivariada dos fatores associados com mortalidade hospitalar, usando idade, reposição de magnésio, SOFA, diabetes, ventilação mecânica e uso de DVA, somente a reposição de magnésio foi associada à mortalidade (RC:0,19: 0,56-0,67). (Tabela 4)

Tabela 4 – Regressão logística multivariada dos fatores associados com mortalidade hospitalar.

<b>Variável</b>	<b>Odds ratio (IC)</b>
Idade	1,03 (0,99-1,08)
Reposição com magnésio	0,19 (0,56-0,67)
SOFA	1,08 (0,51-6,5)
Diabetes	1,8(0,5-5,6)
Ventilação mecânica	3,1 (0,7-13)
Drogas vasoativas	2,6 (0,8-8,8)

Hosmer-Lemeshow Qui-quadrado = 9,11, p=0,33 Tabela elaborada pelo autor.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a reposição de magnésio endovenosa em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa em pacientes criticamente doentes foi fator independente para a prevenção de LRA.

O íon magnésio tem um importante papel na regulação do metabolismo intermediário, síntese e estrutura de DNA e RNA, crescimento celular, reprodução e estrutura da membrana, transporte de íons potássio e cálcio, modulação do sinal de transdução e síntese de gorduras e proteínas, além de ser cofator da maioria das reações do tripofato de adenosina (ATP) (Sanders et al., 1999). Diversos fatores contribuem para a deficiência de magnésio em pacientes criticamente doentes, como a absorção gastrointestinal prejudicada, sucção de sonda naso-gástrica, baixo conteúdo de magnésio nas formulações de dieta enteral e nas soluções de nutrição parenteral total, administração de fármacos como diuréticos, aminoglicosídeos e anfotericina B, que causam perda renal de magnésio (Michael, 2001).

A prevenção de LRA com reposição de magnésio endovenoso em pacientes com hipomagnesemia vem sendo estudada por alguns autores, porém seu exato mecanismo ainda permanece desconhecido. Araújo et al. (2005) suplementaram magnésio em ratos com falência renal aguda isquêmica e seus resultados mostraram claramente que os animais que receberam suplementação de magnésio apresentaram maior taxa de filtração glomerular em comparação com animais não tratados. O fluxo sanguíneo renal dos ratos que receberam a suplementação é comparado ao de animais não isquêmicos. Os mesmos autores também demonstraram que a suplementação de magnésio pode restaurar a expressão de óxido nítrico sintase em ratos isquêmicos. Adicionalmente ao efeito vasodilatador, a suplementação de magnésio pode aumentar o coeficiente de ultrafiltração.

A vasodilatação produzida pelo magnésio pode ser atribuída a ação do magnésio na liberação de NO, um vasodilatador endógeno. A administração de magnésio induz a um efeito vasodilatador periférico, não apenas pela liberação endotelial de NO, mas também pela habilidade de induzir vasodilatação independente do endotélio, agindo como um antagonista do cálcio (Angus, 1999). A infusão de magnésio também é associada a outros fatores microcirculatórios, como aumento na deformabilidade das células sanguíneas, redução da agregação plaquetária, efeitos anti-inflamatórios e manutenção da integridade endotelial (Murthi et al., 2003). Shechter et al. (2000) suplementaram pacientes com magnésio por via oral por 6 meses, o que resultou em

melhora significativa na função endotelial da artéria braquial em pacientes com doença arterial coronariana estável. O magnésio também reduz a resistência vascular e sistêmica, com concomitante diminuição na pressão sanguínea e ligeiro aumento no índice cardíaco (Whelton e Klay, 1989).

Em um estudo *in vitro* de Altura et al. (2003), com células de músculo liso aórticas e cerebrovasculares de humanos, ratos e cachorros, foi demonstrado que a redução no nível de magnésio sérico induz a expressão de pelo menos dois proto-oncogenes (c-fos e c-jus), como também do fator kappa B nuclear, um fator de transcrição nuclear. Em outro estudo, a expressão de mRNA de c-fos e NB-kappa B aumentou após isquemia/reperfusão renal, sugerindo que esses fatores podem estar envolvidos em processos pró-inflamatórios e oxidativos renais (Safirshtein et al., 1990).

Por outro lado o magnésio elevado pode melhorar a produção de ATP intracelular e o uso da glicose, porque o magnésio se liga ao ATP. Este cátion é considerado um bloqueador de cálcio endógeno, reduzindo a liberação deste para o retículo sarcoplasmático e protegendo contra a sobrecarga de cálcio em situações de isquemia (Isery e French, 1984).

Santos, Seguro e Andrade (2010) observaram que a ocorrência de hipomagnesemia em pacientes com AIDS hospitalizados é um fator de risco para a não recuperação da função renal e para a mortalidade hospitalar. Para Alves et al. (2013) hipomagnesemia foi fator de risco independente para a não recuperação da função renal após episódio de LRA.

Além da isquemia renal, outra causa importante para a ocorrência de LRA é a exposição a fármacos nefrotóxicos. Neste sentido, hipomagnesemia diminuiu a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal em ratos tratados com Zidovudina (Seguro et al., 2003). Em alguns estudos, o  $Mg^{2+}$  também apresentou benefícios na redução de LRA por nefrotoxicidade. Um grave efeito adverso da ciclosporina é a toxicidade renal, caracterizada por uma diminuição na taxa de filtração glomerular (Fandrey et al., 1991). O principal determinante na taxa de filtração glomerular é o coeficiente de ultrafiltração, que é regulado pelo estado de contratilidade das células mesangiais. A ciclosporina aumenta a contração das células mesangiais suscitada pelo aumento na angiotensina II. Em cultura de células mesangiais, foi observado que o magnésio inibiu a contração induzida pela ciclosporina e angiotensina II (Fandrey et al., 1991). Foram evidenciados efeitos benéficos na suplementação de magnésio nos casos de nefrotoxicidade por ciclosporina A (Asai et al., 2003). A suplementação de magnésio aboliu

a inflamação intersticial induzida por ciclosporina A possivelmente via inibição de quimioatrativos e com consequente atenuação da fibrose túbulointersticial (Asai et al., 2002).

Outra via importante para o desenvolvimento de LRA é o sistema renina-angiotensina-aldosterona, conforme a análise de Husi, et al. (2013). A ativação da renina pode ocorrer de diversas maneiras, tanto por caliceína ou catepsina. Outro passo crucial para o início da LRA é a ativação via TNF- $\alpha$ , em que a inibição dessa molécula previne a morte celular por apoptose. Sinais de TNF via Jnk inibe fosfoinositídeo 3-quinase (PI3Ks), que por sua vez leva à liberação de catepsina B e ativação da renina, como também a ativação da proteína p53 pró-apoptótica. TNF- $\alpha$  também pode contribuir para a ativação do SRAA (Husi et al., 2013). Evidências sugerem que o SRAA apresenta um papel principal na lesão renal e em processos inflamatórios, enquanto TNF- $\alpha$  e citocinas TNF-like estão envolvidas nas respostas celulares como a inflamatória, com também na indução e progressão da morte celular apoptótica (Ruster e Wolf, 2011) (Sanchez-Niño et al., 2010).

O preciso mecanismo pelo qual a deficiência de  $Mg^{2+}$  estimula a aldosterona ainda não é claro (Jin et al., 2013). É conhecido que a secreção e liberação de aldosterona pela zona glomerulosa da glândula adrenal é um processo dependente de cálcio (Chakraborti et al., 2002). O estudo de Ichihara, Suzuki e Saruta (1993), demonstrou que a infusão de  $Mg^{2+}$  diminuiu a produção de aldosterona pela inibição do influxo celular de cálcio e concluiu que a deficiência de  $Mg^{2+}$ , facilitando a entrada de cálcio na célula, pode promover a produção e liberação de aldosterona. Outro estudo recente de Jin et al. (2013) mostrou um aumento no nível sérico de aldosterona, sem alterar o nível sérico de angiotensina II em ratos com hipomagnesemia. Essa dissociação sugere que o  $Mg^{2+}$  tem um efeito direto sobre a síntese de aldosterona, independente do SRAA. Outro fator que aparentemente regula a produção de aldosterona é o hormônio adrenocorticotrópico. Em estudo de Llaurent et al. (1999), foi evidenciado níveis séricos de corticosterona e aldosterona aumentados em ratos com deficiência crônica de  $Mg^{2+}$ .

Um importante achado é a modulação das proteínas envolvidas na sinalização glutamatérgica. Conforme estudo de Husi et al. (2013), pode-se hipotetizar que a excessiva ativação ou ativação sustentada dos receptores NMDA nas células tubulares ou podócitos promove estresse oxidativo, mobilização dos canais de cálcio, desproporcional influxo de cálcio e sobrecarga, excessiva formação de EROs e morte celular apoptótica, similar ao que ocorre no ambiente neurológico. Esses achados são importantes para os estudos farmacológicos, para um



caminho para a prevenção ou intervenção terapêutica da LRA. Yang, et al (2008) mostraram que a inibição da sinalização glutamatérgica via receptor NMDA, usando o bloqueador de canal D-AP5, apresentou significativa redução na lesão por isquemia-reperusão, disfunção glomerular e tubular induzida por isquemia-reperusão. Pundir et al. (2013) mostraram que o antagonismo do receptor NMDA por  $Mg^{2+}$  atenuou a LRA induzida por isquemia-reperusão em ratos e diminuiu significativamente o estresse oxidativo.

Neste estudo, verificou-se também uma diminuição da mortalidade na UTI e hospitalar nos pacientes do grupo que receberam a reposição de  $Mg^{2+}$ . A relação entre hipomagnesemia e mortalidade é bastante variável entre as pesquisas. Rubeiz et al. (1993) mostraram que hipomagnesemia no momento da admissão hospitalar em pacientes criticamente doentes foi associado com uma maior taxa de mortalidade (46% vs 25% em pacientes hipomagnesêmicos e normomagnesêmicos, respectivamente). Soliman et al. (2003) e Safavi e Honarmand (2007) encontraram que o desenvolvimento de hipomagnesemia durante a internação na UTI é associado com aumento da mortalidade (35% vs 12% em pacientes hipomagnesêmicos e normomagnesêmicos, respectivamente no primeiro estudo e 55% vs 25% em pacientes hipomagnesêmicos e normomagnesêmicos, respectivamente no segundo estudo). Dabbagh et al. (2006) sugerem que a suplementação de 1g/dia de magnésio está associada com significativa diminuição da mortalidade.

Em um estudo recente de Subhraphakashpramanik et al. (2014), a mortalidade de pacientes criticamente doentes com hipomagnesemia foi de 47,2% e de pacientes normomagnesemicos de 23,4%. Já Guerin et al. (1996) e Chernow et al. (1989) não encontraram diferença na mortalidade na UTI entre pacientes com hipomagnesemia comparado com pacientes normomagnesêmicos.

A exata causa para esse efeito não é conhecida, porém os diversos estudos citados acima relacionam a maior mortalidade em pacientes com hipomagnesemia pela sua associação com arritmias cardíacas, sepse e choque séptico, além de outras anormalidades eletrolíticas como hipocalcemia e hipocalemia quando comparado com pacientes normomagnesemicos.

Em conclusão, neste estudo a reposição de magnésio endovenoso em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa mostrou ser fator independente para a prevenção de lesão renal aguda e diminuição da mortalidade.

## REFERÊNCIAS

- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46:1038-48.
- Ahmed, LA. Protective effects of magnesium supplementation on metabolic energy derangements in lipopolysaccharide-induced cardiotoxicity in mice. *Eur J Pharmacol*. 2012;694:75-81.
- Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Gunther T. Magnesium deficiency and hypertention: correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science*. 1984;223:1315-17.
- Altura BM, Kostellow AB, Zhang A, Li W, Morrill GA, Gupta RK, Altura BT. Expression of the nuclear factor-kappaB and proto-oncogenes c-fos and c-jun are induced by low extra-celular  $Mg^{2+}$  in aortic and cerebral vascular smooth muscle cells: possible links to hypertention, atherogenesis and stroke. *American Journal of Hypertension*. 2003;16:701-07.
- Alves SC, Tomasi CD, Constantino L, Giombelli V, Candal R, Bristot Mde L, Topanotti MF, Burdmann EA, Dal-Pizzol F, Fraga CM, Ritter C. Hypomagnesemia as a risk factor for the non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:910-16.
- Angus DC, Van Der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicina*. 2013;369:840-51.
- Angus ZS. Hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10:1616-22.
- Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology*. 2007;46:935-46.
- Asai T, Nakatani T, Yamanaka S, Tamada S, Kishimoto T, Tashiro K, Nakao T, Okamura M, Kim S, Iwao H, Miura K. Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine a nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism. *Transplantation*. 2002;74:784-91.
- Asai T, Nakatani T, Tamada S, Kuwabara N, Yamanaka S, Tashiro K, Nakao T, Komiya T, Okamura M, Kim S, Iwao H, Miura K. Activation of transcription factors AP-1 and NF-KappaB in chronic cyclosporine A nephrotoxicity: role in beneficial effects of magnesium supplementation. *Transplantation*. 2003;75:1040-44.

- Assadi, F. Hypomagnesemia An Evidence-Based Approach to Clinical Cases. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, Chicago. 2010;4:13-19.
- Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsiogiannir DJ, Mehta R, Pannu N, Romanovski A, Sheinfeld G, Taylor S, Zappitelli M, Gibney RT. Acute kidney injury in critical illness. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2010;57:985-98.
- Bellomo R, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgrouo. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal model, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8:204-12.
- Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrology*. 2008;109:95-100.
- Bennett M, Dent CI, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2008;3:665-73.
- Bonventre, JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrology*. 2010;65:9-17.
- Campos, SB, Silva, JC, Seguro, AC. Hypomagnesemia potentiates postischemic acute renal failure. *Jounal of the American Society of Nephrology*. 2001;12:A4057.
- Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Chosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2002;238:163-79.
- Champagne, CM. Magnesium in hypertension, cardiovascular disease, metabolic syndrome, and other conditions: a review. *Nutricion in Clinical Practice*. 2008;23:142-51.
- Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, Warshaw AL. Hypomagnesemia in patients in post-operative intensive care. *Chest*. 1989;95:391-97.
- Dabbagh OC, Aldawood AS, Arabi YM, Lone NA, Brits R, Pillay M. Magnesium supplementation and the potential association with mortality rates among critically ill non-cardiac patients. *Saudi Medical Journal*. 2006;27:821-25.
- De Araujo M, Andrade L, Coimbra TM, Rodrigues ACJ, Seguro AC. Magnesium Supplementation combined with N-Acetylcysteine protects against postischemic acute renal failure. *Jounal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:3339-49.
- El-Achkar TM, Huang X, Plotkin Z, Sandoval RM, Rhodes GJ, Dagher PC. Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-

like receptor in the rat kidney. *American Journal Physiological Renal*. 2006;290:1034-43.

El-Achkar TM, Hosein M, Dagher PC. Pathways of renal injury in systemic gram-negative sepsis. *Eropean Journal of Clinical Investigation*. 2008;38:39-44.

Fandrey J, Rob PM, Jelkmann W. Theophylline and magnesium inhibit the contraction elicited with ciclosporin and angiotensin II in mesangial cell cultures. *Nephron*. 2008;57:94-8.

Guerin C, Cousin C, Mignot F, Manchon M, Fournier G. Serum and erythrocyte magnesium in crically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 1996;22:724-27.

Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-27.

Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanir G, Dragun D, Haase M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort stydy. *Critical Care Medicine*. 2009;37:553-60.

Hayashi Y, Nabeshima Y, Kobayashi K, Miyakawa T, Tanda K, Takao K, Suzuki H, Esumi E, Noguchi S, Matsuda Y, Sasaoka T, Noda T, Miyazaki J, Mishira M, Funabiki K, Nabeshima Y. Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Molecular Brain*. 2014;44:1-17.

Heyman SN, Evans RG, Rosen S, Rosenberger C. Cellular adaptative changes in AKI: mitigating renal hypoxic injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27:1721-28.

Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, Phillipp T, Kribben A. Prognostic Value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clinical Chemistry*. 2004;50:552-58.

Hoste EAJ, Schurges M. Epidemiology of acute Kidney injury: How big is the problem? *Critical Care Medicine*. 2008;36:146-51.

Husi H, Snches-Niño MD, Delles C, Mullen W, Vlahou A, Ortiz A, Mischak H. A combinatorial approach of proteomics nd systems biology in unravelling the mechanisms of acute kidney injury (AKI): involvement od NMDA receptor GRIN1 in muribe AKI. *BMC Systems Biology*. 2013;30:110-22.

Ichihara A, Suzuki H, Saruta T. Effects of magnesium on renin-angiotensin-aldosterone system in human subjects. *J Lab Clin Med*. 1993;122:432-40.

- Isery LT; French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *American Heart Journal*. 1984;108:188-93.
- Jin K, Kim TH, Kim YH, Kim YW. Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats. *Korean J Intern Med*. 2013;28:197-205.
- Kaya M, Tunç M, Ozdemir T, Altuntaş I. Calcium antagonists in N-methyl-D-aspartate-induced retinal injury. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241:418-22.
- Kelepouris E, Angus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Seminars in Nephrology*, Philadelphia, v,18, n.1, p.58-73, 1998.
- Kellum JA. Acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2008;36:141-45.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13:818-29.
- Kolte D, Vijayaraghavan K, Kera S, Sica DA, Frishman WH. Role of Magnesium in Cardiovascular Diseases. *Cardiology in Review*. 2014;22:182-92.
- Komisarof JA, Gilkey GM, Peters DM, Koudelka CW, Meyer MM, Smith SM. Acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure. *Critical Care Medicine*. 2007;35:435-41.
- Llaurent P, Dalle M, Berthelot A, Rayssiguier Y. Time-course of the change in blood pressure level in magnesium-deficient Wistar rats. *Br J Nutr*. 1999;82:243-51.
- Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18:904-12.
- Limaye CS, Londhey VA, Nadkarni MY, Borges NE. Hypomagnesemia in Critically ill Medical Patients. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2011;59:19-22.
- Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Critical Care Clinical*. 2004;20:171-92.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11:R31.
- Michael JD. Hypomagnesemic disorders. *Critical Care Clinics*. 2001;17:155-73.

- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-38.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus and magnesium. *Prim Care*. 2008;35:215-34.
- Murthi SB, Wise SB, Weglicki WB, Komarov AM, Kramer JH. Mg-gluconate provides superior protection against post-ischemic dysfunction and oxidative injury compared to Mg-sulfate. *Mol Cell Biochemistry*. 2003;245:141-48.
- Nadler JL, Goodon S, Rudi RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension*. 1987;3:379-83.
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt Ku, Loeffler M, John S. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrology Dial Transplant*. 2008;23:904-09.
- Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly CV, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International*. 2006;70:199-203.
- Park WY, Hwang EA, Jang MH, Park SB, Kim HC. The Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Units. *The Korean Journal Of Internal Medicine*. 2009;25:181-87.
- Pearson PJ, Evora PR, Seccombe JF, Schaff HV. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998;65:967-72.
- Peres LAB, Cunha ADC, Schafer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, Alves JBT, Neto RG, Oliveira TFT. Biomarcadores da injúria renal aguda. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013;35:229-36.
- Phan TPC, Phan PA, Phan SV, Phan PT, Phan PM, Phan PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7:219-30.
- Pundir M, Arora S, Kaus T, Singh R, Singh AP. Effect of modulating the allosteric sites of N-methyl-D-aspartate receptors in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury. *Journal of Surgical Research*. 2013;183:668-77.
- Quinn SJ, Willians GH. Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol*. 1988;50:409-26.

- Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- Ronco C, McCulloch P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz PN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hilgig H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponkowski P. Cardio-Renal Syndrome: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European Heart Journal*. 2010;31:703-11.
- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill patients. *Critical Care Medicine*. 1993;21:203-09.
- Ruster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1189-99.
- Safavi M, Honarmand A. Admission hypomagnesemia – impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East Journal of Anesthesiology*. 2007;19:645-60.
- Safirstein R, Price PM, Saggi SJ, Harris RC. Changes in gene expression after temporary renal ischemia. *Kidney Int*. 1990;37:1515-21.
- Samuelsson, P, et al. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immunology*. 2004;72:3179-86.
- Sanchez-Niño MD, Benito-Martin A, Gonçalves S, Sanz AB, Ucero AC, Izquierdo MC, Ramon AM, Berzal S, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Egidio J, Ortiz A. TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators. *Mediators Inflammation*. 2010;1-11.
- Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. Magnesium in disease: A review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999;37:1011-33.
- Santos MSB, Seguro AC, Andrade L. Hypomagnesemia is a risk factor for nonrecovery of renal function and mortality in AIDS patients with acute kidney injury. *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, Ribeirão Preto. 2010;43:316-22.
- Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351:159-69.
- Seguro AC, De Araujo M, Seguro FS, Rienzo M, Magaldi AJ, Campos SB. Effects of hypokalemia and hypomagnesemia on zidovudine and didanosine nephrotoxicity in rats. *Clinical Nephrology*. 2003;59:267-72.

- Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey-Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:2353-58.
- Smothers CT, Woodward JJ. Pharmacological Characterization of Glycine-Activated Currents in HEK 293 Cells Expressing N-Methyl-D-Aspartate NR1 and NR3 Subunits. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;322:739-48.
- Soliman TM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Critical Care Medicine*. 2003;31:1082-87.
- Song Y, Sesso HD, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake and risk of incident hypertension among middle-aged and older US women in a 10-year follow-up study. *American Journal of Cardiology*. 2006;98:1616-21.
- Subhprakashpramanik, Dey AK, Pijushkantimandal, Das SK, Debasishghosh, Bhattacharya A, Chakraborty M, Somnathdasgupta. Prevalence of hypomagnesemia and its predictive prognostic value in critically ill medical patients. *Journal of Pharmacy*, v.4, p.01-05, 2014.
- Tong GM, Rude RK. Magnesium Deficiency in Critical Illness. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2005;20:3-17.
- Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Khre A, Zsengeller ZK, Akhavan-Sharif MR, Khankin EV, Saintgeniez M, David S, Burtein D, Kassumanchi SA, Stillman IE, Arany Z, Parikh SM. PGC-1 $\alpha$  promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *Journal Clin Invest*. 2011;124:4003-14.
- Tsuboi N, Yoshikai Y, Matsuo S, Kikuchi T, Iwami K, Nagai Y, Takeuchi O, Akira S, Matsuguchi T. Roles of toll-like receptors in C-C chemokine production by renal tubular epithelial cells. *Journal of Immunology*. 2002;169:2026-33.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996;22:707-10.
- Whelton PK, Klay MJ. Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. *American Journal of Cardiology*. 1989;63:266-306.
- Yang CC, Chien CT, Wu MH, Ma MC, Chen CF. NMDA receptor blocker ameliorates ischemia-reperfusion-induced renal dysfunction in rat kidneys. *American Journal of Physiological Renal Physiol*. 2008;294:1433-40.
- Yang ZW, Gebrewold A, Nowakowski M, Altura BT, Altura BM. Mg(2+)-induced endothelium-dependent relaxation of blood vessels and



blood pressure lowering: role of NO. *American Journal Physiology Regulatory Integrative and Comparative*. 2000;278:628-39.

Yuan J, Zhou J, Chen BC, Zhang X, Zhou HM, Du DF, Chang S, Chen ZK. Magnesium supplementation prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity via adjusting nitric oxide synthase activity. *Transplantation Proceedings*. 2005;7:1892-95.

## **ANEXOS**

**ANEXO A – Critérios de RIFLE****Critérios de RIFLE**

<b>R risco</b>	<b>Aumento da creatinina em 1,5x ou Diminuição da TFG &gt; 25% ou Volume Urinário &lt; 5ml/Kg/h em 6h</b>
<b>I injúria</b>	<b>Aumento da creatinina em &gt; 2x ou Diminuição da TFG &gt; 50% ou Volume Urinário &lt; 5ml/Kg/h em 12h</b>
<b>F falência</b>	<b>Aumento da creatinina em 3x ou Diminuição da TFG &gt; 75% Volume Urinário &lt; 3ml/Kg/h por 24 ou anúria por 12h</b>
<b>L perda</b>	<b>Perda completa da função renal por &gt; 4 semanas</b>
<b>ESRD</b>	<b>Doença renal em estágio terminal</b>

## ANEXO B – Apache II

## APACHE II

Pontos	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura (°C)	≥ 41	39 – 40.9		38.5 – 38.9	36 – 38.4	34 – 35.9	32 – 31.9	30 – 31.9	£ 29.9
PA média (mmHg)	≥ 160	130 – 159	110 – 129		70 – 109		50 – 69		£ 49
Freq. cardíaca (BPM)	≥ 180	140 – 179	110 – 139		70 – 109		55 – 69	40 – 54	£ 39
Freq. respiratória (IRPM)	≥ 50	35 – 49		25 – 34	12 – 24	10 – 11	6 – 9		£ 5
1- A – a PO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 500	350 – 499	200 – 349		<200				
2- PAO <sub>2</sub> (mmHg)					> 70	61 – 70		55 – 60	£ 55
PH arterial	≥ 7.7	7.6 – 7.69		7.5 – 7.59	7.33 – 7.49		7.25 – 7.32	7.15 – 7.24	£ 7.15
3- Bicarbonato sérico (Meq/L)	≥ 52	41 – 51.9		32 – 40.9	23 – 31.9		18 – 21.9	15 – 17.9	£ 15
Sódio sérico (Meq/L)	≥ 180		160 – 179	155 – 159	150 – 154	130 – 149	120 – 129	111 – 119	£ 110
Potássio (Meq/L)	≥ 7	6 – 6.9		5.5 – 5.9	3.5 – 5.4	3 – 3.4	2.5 – 2.9		<2.5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥ 3.5	2 – 3.4	1.5 – 1.9		0.6 – 1.4		< 0.6		
Hematócrito (%)	≥ 60		50 – 59.9	46 – 49.9	30 – 45.9		20 – 29.9		<20
Leucograma (10 <sup>3</sup> cel.)	≥ 40,000		20 – 39.9	15 – 19.9	3 – 14.9		1 – 2.9		<1
Escala de coma Glasgow					3 a 15				

Fonte: Knaus, et al, 1985.

## ANEXO C – SOFA Score

Organ system	1	2	3	4
<b>Respiratory</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , (mmHg)	<400	<300	<200	<100
<b>Hematologic</b> Platelets/ nl	<150	<100	<50	<20
<b>Hepatic</b> Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	>12,0 (>204)
<b>Cardiovascular</b> Hypotension	MAP <sup>2)</sup> <70 mmHG	Dopamine ≤ 5 <sup>1)</sup> or dobutamine (any dose)	Dopamine >5 or epinephrine ≤0,1 <sup>1)</sup> or Norepinephrine ≤0,1 <sup>1)</sup>	Dopamine >15 epinephrine > 0 or norepinephrine 0,1
<b>Neurologic</b> Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinine, mg/dl (μmol/l) urine output	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) <500 ml/day	>5,0 (>440) <200 ml/day

## **ANEXO D – Termo Consentimento Livre e Esclarecido**

**Estudo – Reposição de magnésio endovenoso em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa para a prevenção de lesão renal aguda**

**Responsável: Elisa Baldassar Barbosa– Serviço de Medicina Intensiva**

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São José um estudo para verificar se a reposição de magnésio endovenoso, em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa, previne a lesão renal aguda.

A Insuficiência Renal Aguda ocorre com muita frequência em pacientes internados em UTI e há varios estudos mostrando que há uma associação entre a deficiência de magnésio e essa entidade tão temida.

O objetivo deste trabalho experimental é determinar se a reposição de magnésio nos pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa previne a lesão renal aguda.

Para participar deste estudo o paciente receberá Sulfato de Magnésio 50% em infusão com duração de 24 horas, por 3 dias, diluído em soro fisiológico 0,9%. Não será necessário coleta de sangue extra do paciente, pois será usado os resultados dos exames realizados diariamente como rotina na UTI.

Mesmo que o (a) senhor (a) decida não participar do estudo sobre a reposição de magnésio endovenoso, em pacientes com hipomagnesemia assintomática não severa para a prevenção de lesão renal aguda, não haverá nenhum prejuízo no seu atendimento no hospital.

Declaro ter lido as informações sobre o estudo acima. Concordo em participar do estudo e em coletar sangue para medir os radicais livres.

Estou de acordo que os resultados do estudo sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Criciúma, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Paciente \_\_\_\_\_

Responsável pelo paciente \_\_\_\_\_

**Contato com as pesquisadoras: Elisa Baldassar Barbosa – (48)**

**9913.1324. Email: elisa\_baldassar@hotmail.com**

**Cristiane Ritter (48) 9620.2222 Email: crr@unesc.net**

## ANEXO E – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

### Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

**Título do Projeto:** Reposição de Magnésio endovenoso em pacientes com Hipomagnesemia Assintomática não severa para prevenção de lesão renal aguda

**Pesquisador Responsável** Dr. Felipe Dal Pizzol

**Data da Versão** 01/05/2012

**Cadastro** 260/12

**Data do Parecer** 08/09/2012

**Grupo e Área Temática** III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

#### Objetivos do Projeto

Avaliar a prevenção de lesão renal aguda pelos critérios de RIFLE com a reposição de magnésio endovenoso em pacientes hipomagnesemia sintomática não severa. avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com hipomagnesemia internados em UTI.

#### Sumário do Projeto

Estudo clínico experimental, randomizado, duplo cego e prospectivo. Serão incluídos pacientes da UTI do Hospital São José que assinarem o termo de consentimento informado, com hipomagnesemia de 1,2 até 1,8mg/dl e assintomáticos. Serão distribuídos em dois grupos aleatórios que receberão placebo (soro fisiológico 0,9%) ou sulfato de magnésio 50%. Critérios de exclusão são pacientes menores que 18 anos, gestantes, creatinina maior ou igual a 3,5mg/dl ou diálise, peso menor do que 40 KG, doença maligna avançada, hipomagnesemia severa, sintomática ou com torções de pontos.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os Itens de Identificação

Introdução	Comentário
Comentários sobre a Introdução	

Objetivos	Comentário
Comentários sobre os Objetivos	

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 40 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Adequado
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - qualitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

## Comentários sobre os Itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Comentário
Data de início prevista	agosto/12
Data de término prevista	abril/13
Orçamento	Comentário
Fonte de financiamento externa	Não

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Comentário
----------------------------	------------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

**Aprovar**

Comentários Gerais sobre o Projeto